In alcune patologie i meccanismi di danno si sommano

Autoimmune diseases involve all aspects of the immune response			
Disease	**T cells**	**B cells**	**Antibody**
Systemic lupus erythematosus	Pathogenic Help for antibody	Present antigen to T cells	Pathogenic
Type 1 diabetes	Pathogenic	Present antigen to T cells	Present, but role unclear
Myasthenia gravis	Help for antibody	Antibody secretion	Pathogenic
Multiple sclerosis	Pathogenic	Present antigen to T cells	Present, but role unclear

Figure 15.16 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

Anticorpi con azione patogenetica possono essere trasferiti passivamente dalla madre al feto

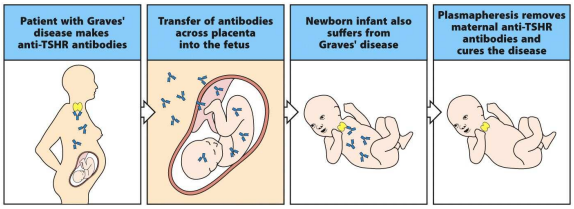


Figure 15.15 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

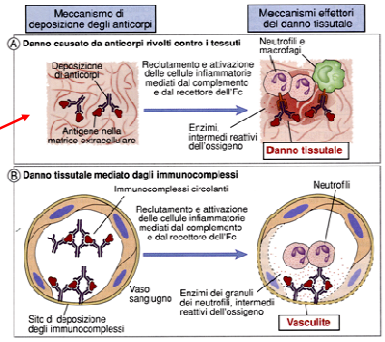
Malattie autoimmunitarie trasferite attraverso la placenta al feto ed al neonato

Autoimmune diseases transferred across the placenta to the fetus and newborn infant		
Disease	**Autoantibody**	**Symptom**
Myasthenia gravis	Anti-acetylcholine receptor	Muscle weakness
Graves' disease	Anti-thyroid-stimulating-hormone (TSH) receptor	Hyperthyroidism
Thrombocytopenic purpura	Anti-platelet antibodies	Bruising and hemorrhage
Neonatal lupus rash and/or congenital heart block	Anti-Ro antibodies Anti-La antibodies	Photosensitive rash and/or bradycardia
Pemphigus vulgaris	Anti-desmoglein-3	Blistering rash

Figure 15.14 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

Meccanismi effettori del danno mediato da anticorpi

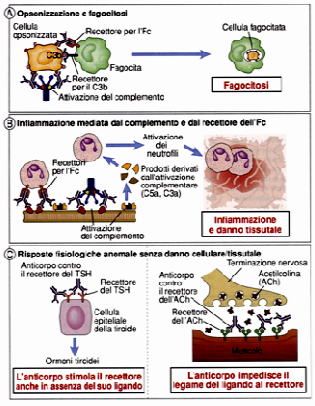
Innesco di flogosi



Meccanismi effettori del danno mediato da anticorpi

Stimolo alla fagocitosi

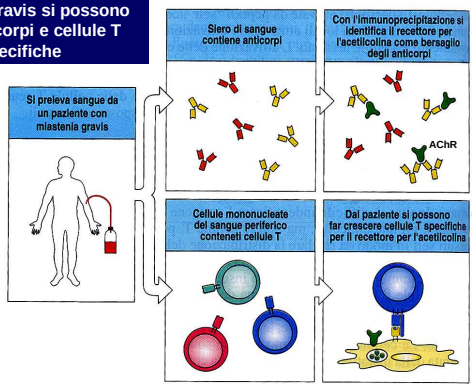
Innesco di flogosi, stimolazione, blocco



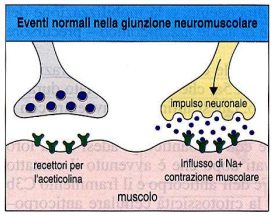
Diseases mediated by autoantibodies against cell-surface receptors		
Syndrome	**Antigen**	**Consequence**
Graves' disease	Thyroid-stimulating hormone receptor	Hyperthyroidism
Myasthenia gravis	Acetylcholine receptor	Progressive weakness
Insulin-resistant diabetes (type 2 diabetes)	Insulin receptor (antagonist)	Hyperglycemia, ketoacidosis
Hypoglycemia	Insulin receptor (agonist)	Hypoglycemia
Chronic urticaria	Receptor-bound IgE or IgE receptor (agonist)	Persistent itchy rash

Figure 15.23 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

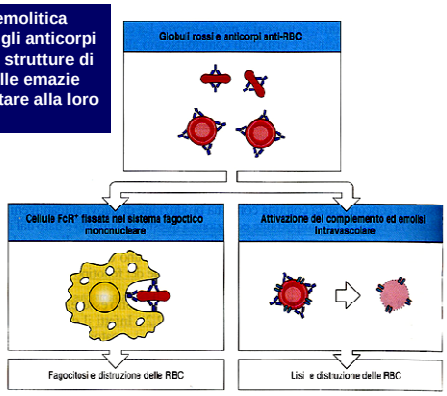
Dai pazienti affetti da miastenia gravis si possono isolare anticorpi e cellule T antigene-specifiche



Gli autoanticorpi bloccano l'azione di AchR nella miastenia gravis



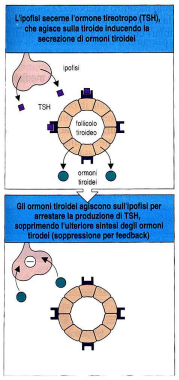
Nell'anemia emolitica autoimmune gli anticorpi diretti contro strutture di superficie delle emazie possono portare alla loro distruzione



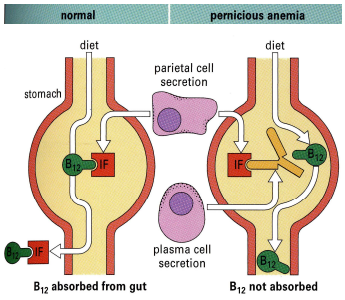
Splenectomia

IVIG

Autoanticorpi contro il TSHR portano ad una disregolazione della tiroide (malattia di Graves)



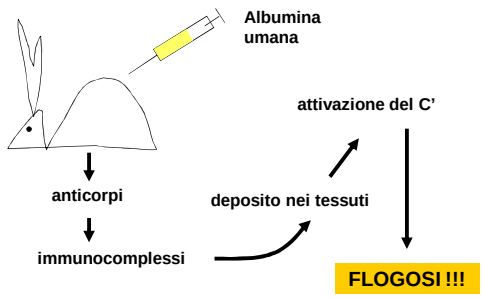
Nell'anemia perniciosa autoanticorpi contro il Fattore Intrinseco impediscono l'assorbimento della vitamina B



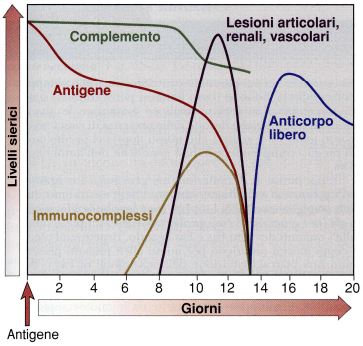
Gli immunocomplessi (IC) hanno un ruolo patogenetico in varie patologie

Malattia	Antigene coinvolto	Manifestazioni clinicopatologiche
Lupus eritematoso sistemico	DNA, nucleoproteine, altri	Nefrite, artrite, vasculite
Poliarterite nodosa	Antigene di superficie del virus dell'epatite B	Vasculite
Glomerulonefrite post-streptococcica	Antigene(i) della parete streptococcica; possono "impiantarsi" nella membrana basale del glomerulo	Nefrite
Malattia da siero	Proteine varie	Artrite, vasculite, nefrite

La malattia da siero è un utile modello sperimentale del danno causato da immunocomplessi



La malattia da siero è un utile modello sperimentale del danno causato da immunocomplessi



Il danno renale da IC o da auto-Ac ha basi istopatologiche diverse

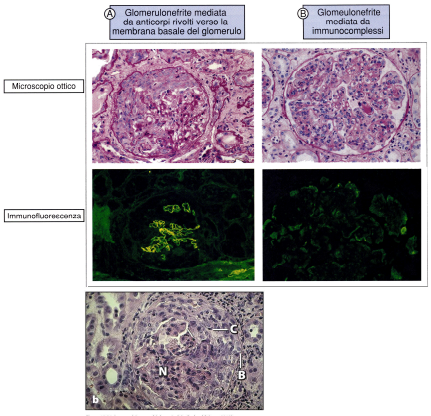


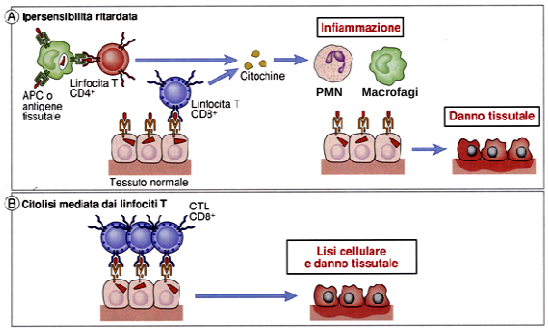
Figure 15.24 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

Varie patologie sono riconducibili all'azione patogenetica di linfociti T

Alcune frequenti patologie autoimmuni classificate secondo il meccanismo immunopatogenico

Sindrome	Autoantigene	Conseguenza
Tipo IV: malattia mediata da cellule T		
Diabete mellito insulino-dipendente	Antigene della cellula β pancreatica	Distruzione delle cellule β
Artrite reumatoide	Antigene sinoviale articolare sconosciuto	Infiammazione e distruzione delle articolazioni
Encefalomielite autoimmune sperimentale (EAE) sclerosi multipla	Proteina basica della mielina, proteina di proteolipidi, glicoproteina oligodendrocitica della mielina	Invasione cerebrale da parte delle cellule T CD4, debolezza

Meccanismi effettori del danno mediato da linfociti T



Meccanismi effettori del danno mediato da linfociti T: artrite reumatoide

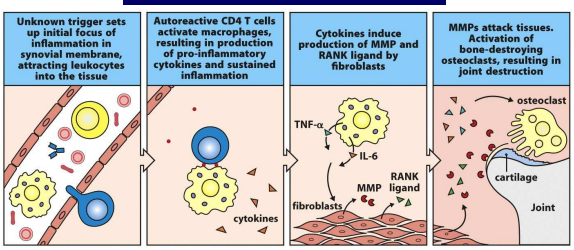


Figure 15.28 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

Fattore reumatoide: IgM anti porzione Fc delle IgG è anche una crioblobulina, associa con malattia ma non è nota la sua azione patogenetica

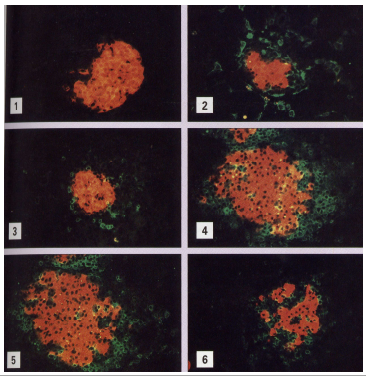
Distruzione delle cellule β delle isole pancreatiche in un topo NOD da parte di cellule T

normale

Infiltrazione con…

Linfociti B

Linfociti T CD4+

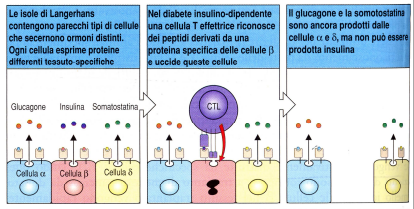


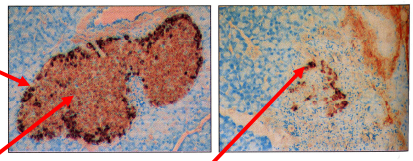
macrofagi

Linfociti T CD3+

Linfociti T CD8+

Nel diabete Insulino dipendente linfociti T distruggono le isole pancreatiche





glucagone

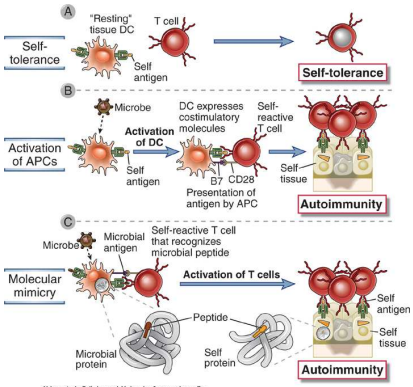
insulina

Normale

Diabetico

glucagone

Infezioni ed autoimmunità



Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.
Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Infezioni ed autoimmunità : "Toll hypothesis"

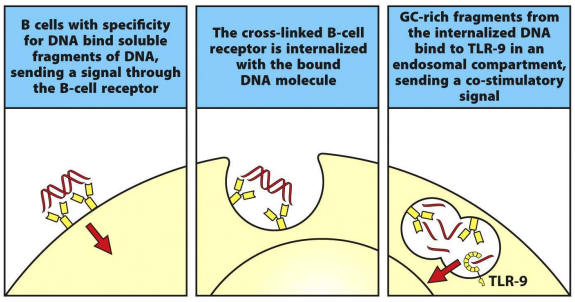
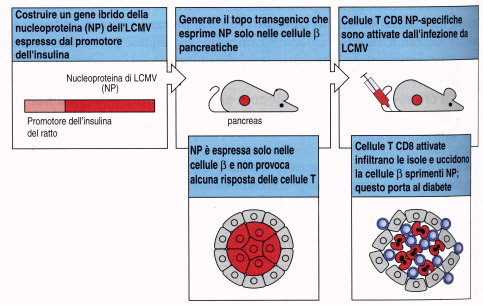
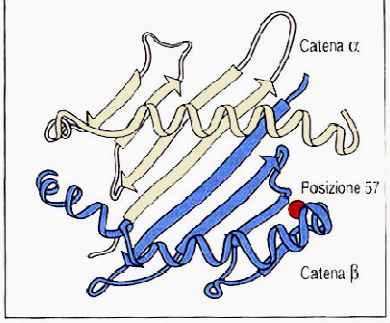


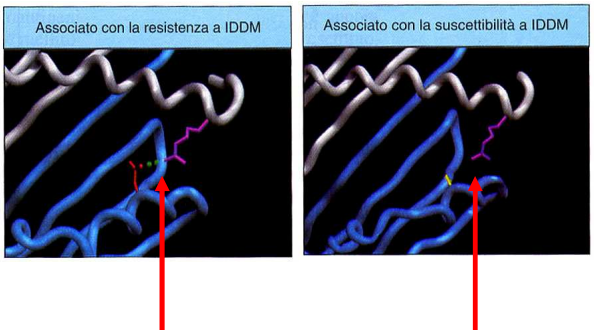
Figure 15.5 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

Un'infezione virale può portare alla perdita della tolleranza verso proteine espresse nelle cellule pancreatiche



La posizione 57 della catena DQβ controlla la suscettibilità al diabete mellito insulino-dipendente (IDDM)





Ac. Aspartico = sano

Valina/serina = ammalato

Ipotesi sull'associazione HLA-malattie autoimmuni

"Presentazione Ag self nei tessuti" → Alcune molecole HLA hanno la capacità di presentare epitopi di antigeni tissutali

"Alterata selezione positiva" → Le molecole HLA legano poco alcuni epitopi in maniera tale da dare selezione positiva ma non negativa nel timo

"Alterata selezione negativa" → Alleli protettivi legano alcuni epitopi in maniera da operare una selezione negativa nel timo

In sistemi sperimentali animali viene evidenziato il ruolo patogenetico di linfociti T anti-MBP

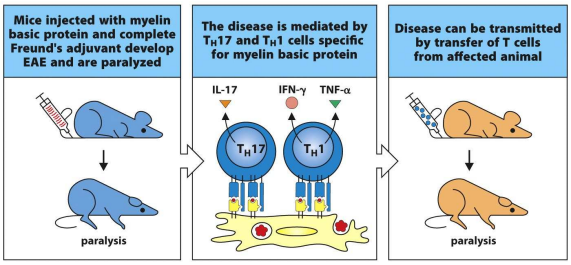


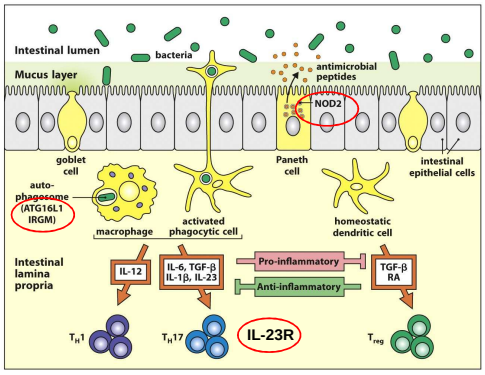
Figure 15.13 part 2 of 2 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

Inflammatory Bowel Disease (IBD)

Malattia infiammatoria dell'intestino

- Morbo di Chron: lesioni granulomatose soprattutto (ma non esclusivamente) nell'ileo terminale
- Rettocolite ulcerosa: lesioni infiammatorie diffuse con ulcerazioni e pseudopolipi nel colon e retto

Malattia infiammatoria dell'intestino come esempio di immunità ai microbi commensali



Malattia infiammatoria dell'intestino : azione terapeutica delle Treg

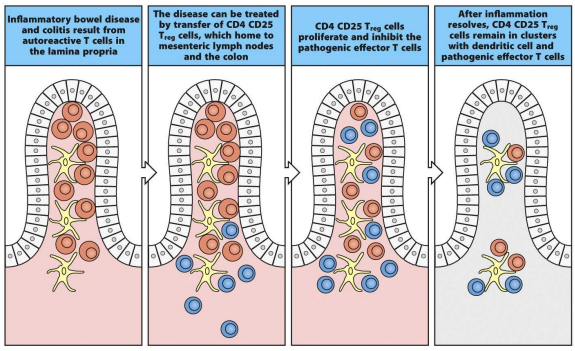
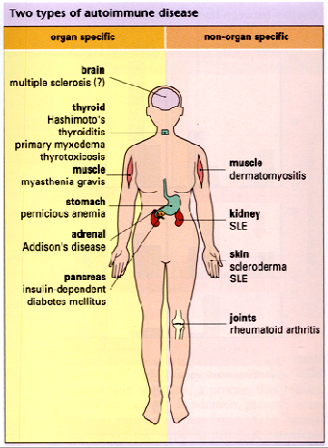


Figure 15.10 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

Caratteristiche generali delle malattie autoimmuni

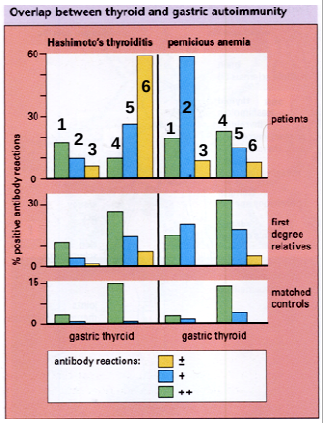


Organ-specific autoimmune diseases
Type 1 diabetes mellitus
Goodpasture's syndrome
Multiple sclerosis Crohn's disease Psoriasis
Graves' disease Hashimoto's thyroiditis Autoimmune hemolytic anemia Autoimmune Addison's disease Vitiligo Myasthenia gravis
Systemic autoimmune diseases
Rheumatoid arthritis
Scleroderma
Systemic lupus erythematosus Primary Sjögren's syndrome Polymyositis

Figure 15.11 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

Alcune patologie autoimmuni hanno tendenza a presentarsi associate nello stesso paziente

Patologie autoimmuni della tiroide e gastriche sono spesso associate



Aggressioni autoimmuni ad uno stesso organo possono presentarsi con quadri clinici diversificati

The spectrum of autoimmune thyroid disease

thyroid disease	thyroid destruction	cell division		thyroid hormone synthesis	
		stimulation	inhibition	stimulation	inhibition
Hashimoto's thyroiditis					
Hashimoto's persistent goiter					
autoimmune colloid goiter					
Graves' disease					
non-goitrous hyperthyroidism					
'hashitoxicosis'					
primary myxedema					

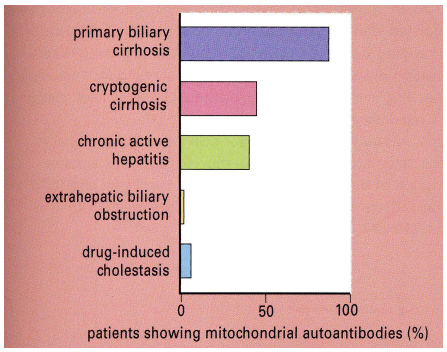
Risposte autoimmuni che coinvolgano tireoglobulina e perossidasi tireoidea (= tiroidite di Hashimoto) portano a distruzione della ghiandola

Autoanticorpi anti-TSHR possono stimolare (= morbo di Graves) o bloccare l'attività metabolica della ghiandola o la replicazione cellulare

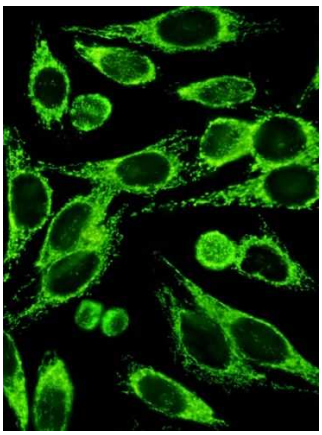
The spectrum of autoimmune thyroid disease

thyroid disease	thyroid destruction	cell division		thyroid hormone synthesis	
		stimulation	inhibition	stimulation	inhibition
Hashimoto's thyroiditis					
Hashimoto's persistent goiter					
autoimmune colloid goiter					
Graves' disease					
non-goitrous hyperthyroidism					
'hashitoxicosis'					
primary myxedema					

Autoanticorpi anti-mitocondrio sono frequenti in patologie epatiche con componente autoimmune



Gli anticorpi anti-mitocondrio possono essere evidenziati mediante IF indiretta



Anticorpi nel diabete mellito insulino dipendente (IDDM), o di I tipo

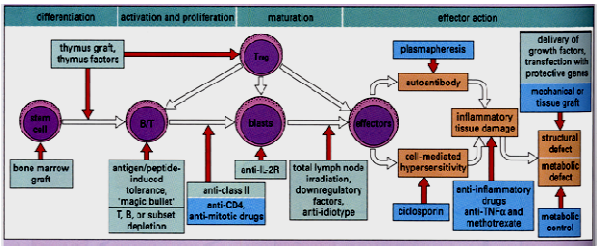
- **Ab anti insula (ICA = antigeni citoplasmatici insulari) → 90% casi IgG2/IgG4**
- **Antigeni: tirosin fosfatasi 60%, GAD (ac. glut. decarbox), 84%**
- **Gli Ab diminuiscono nettamente con il progredire della malattia; utili per diagnosi, non patogenetici**
- **Non sono specifici (anche in IIDM)**
- **Virus ? (rosolia)**

Se in assenza di patologia evidente sono evidenziati anticorpi contro

- **decarbossilasi dell'acido glutammico**
- **insulina**
- **cellule β**

Rischio di sviluppare diabete = 100%

Strategie terapeutiche nelle malattie autoimmuni



= Terapie in uso

= Terapie allo studio

Splenectomia

IVIG

Lezione 26
Immunità e tumori

Immunologia dei tumori

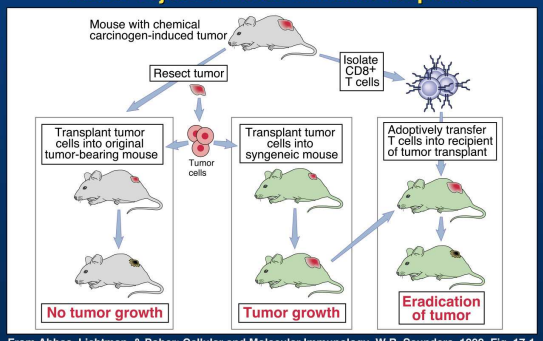
I tumori sono antigenici?

- Il sistema immunitario serve a difendere l'ospite dal tumore?

- Possiamo utilizzare il sistema immunitario in senso medico, per diagnosticare, prevenire o curare i tumori?

Slide 17-1

Tumor rejection is an immune response



From Abbas, Lichtman, & Pober: Cellular and Molecular Immunology. W.B. Saunders, 1999, Fig. 17-1

L'immunologia dei tumori nasce come disciplina autonoma con la formulazione della

Teoria della sorveglianza immunologica

(formulata da Macfarlane Burnet e Lewis Thomas nel 1957)

"THE THESIS IS THAT WHEN ABERRANT CELLS WITH PROLIFERATIVE POTENTIAL ARISE IN THE BODY, THEY WILL CARRY NEW ANTIGENIC DETERMINANTS... WHEN A SIGNIFICANT AMOUNT OF NEW ANTIGEN HAS DEVELOPED, A THYMUS-DEPENDENT IMMUNOLOGICAL RESPONSE WILL BE INITIATED WHICH EVENTUALLY ELIMINATES THE ABERRANT CELLS IN ESSENTIALLY THE SAME WAY AS A HOMOGRAFT IS DESTROYED."

F.M. Burnet, 1970

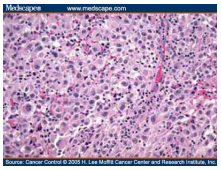
Predizioni
- Alta incidenza di tumori in ospiti immunodepressi
- Immunoselezione progressiva dei tumori spontanei a lunga latenza

Dati nei topi immunodeficienti sembrarono negare l'esistenza della sorveglianza immunologica

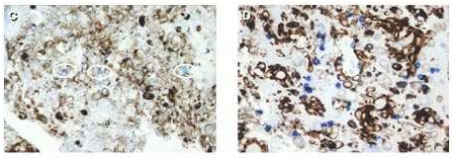
- 1960-1970: dati ottenuti in animali immunosoppressi danno risultati contrastanti (immunosoppressione indotta da timectomia, siero antilinfocitario e farmaci)

- 1974: O. Stutman non rileva alcuna differenza di incidenza di tumori indotti da metilcolantrene nei topi nudi e nei topi immunocompetenti; Rygaard e Povlesen non riscontrano alcuna aumentata incidenza di tumori spontanei in 18000 topi nudi analizzati a 6 mesi di età

Evidenze cliniche a favore: *presenza di infiltrato immune nei tumori (melanoma)*

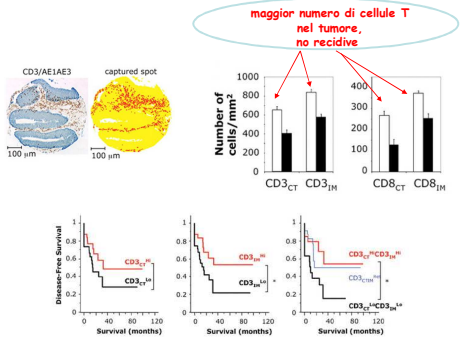


Ematossilina ed eosina



Immunoistochimica per cellule CD3 positive (in azzurro)

Importanza della risposta immunitaria contro il cancro: valore prognostico



...nei tumori colorettali umani, la comparsa di recidive e la sopravvivenza sono regolate dall'azione della risposta immunitaria adattativa nel sito tumorale.

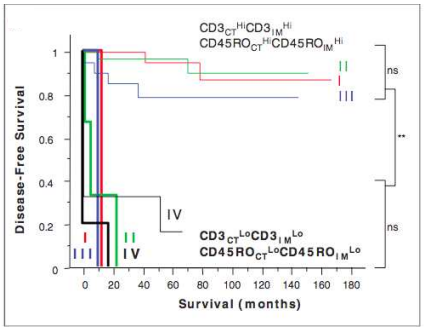
Galon J. *et al.*, SCIENCE 2006

$CD3_{CT}CD3_{IM}$ evaluation

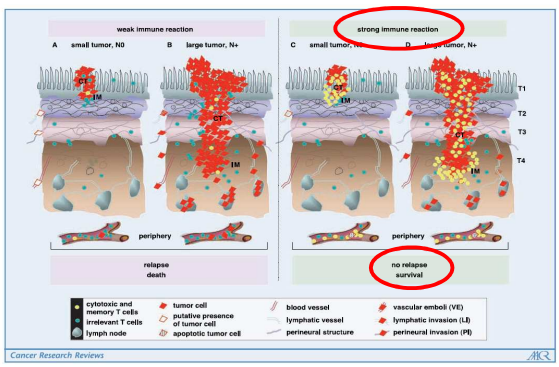
plus

$CD45RO_{CT}CD45RO_{IM}$ evaluation

Memory T cells



1. Galon J., et al., Science, 2006, 313:1960
2. Pages F. et al., New Engl. J. Med., 2005, 353:2654



1. Galon J., et al., Science, 2006, 313:1960
2. Pages F. et al., New Engl. J. Med., 2005, 353:2654

Imunosoppressione e tumori
evidenze cliniche a favore

Relative risk of tumours in immunosuppressed kidney transplant recipients

Tumour type	Approximate relative risk
Kaposi's sarcoma	50–100
Non-Hodgkin lymphoma	25–45
Carcinoma of the liver	20–35
Carcinoma of the skin	20–50
Carcinoma of the cervix	2.5–10
Melanoma	2.5–10
Lung	1–2

© **Fleshandbones.com** Roitt et al: Immunology 6E

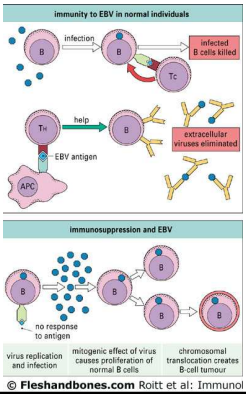
.....e contro: *sono tumori nella cui patogenesi è sempre coinvolto un virus?*

Tumour viruses and immunodeficiency

cause of immunodeficiency	common tumour types	viruses involved
inherited immunodeficiency	lymphoma	EBV
immunosuppression for organ transplants or due to AIDS	lymphoma cervical cancer skin cancer liver cancer Kaposi's sarcoma	EBV papilloma viruses probably papilloma viruses hepatitis B and C viruses human herpes virus 8
malaria	Burkitt's lymphoma	EBV
autoimmunity	lymphoma	EBV

© **Fleshandbones.com** Roitt et al: Immunology 6E

un esempio paradigmatico: *EBV ed ospite*



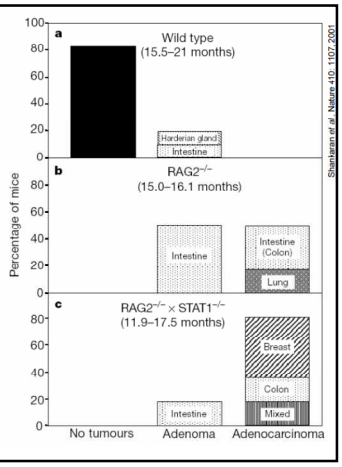
© **Fleshandbones.com** Roitt et al: Immunol

Nuove evidenze a favore dell'immunosorveglianza

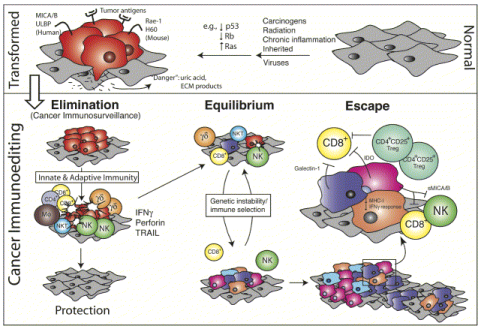
Modelli murini

- Spontanei: deficit immunitario parziale, diminuisce con l'invecchiamento

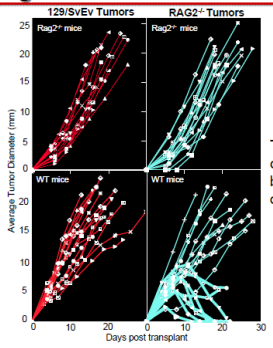
- Geneticamente modificati: deficit "disegnabile" e permanente



La teoria dell'immunosorveglianza in chiave moderna:
"Cancer immunoediting"



MCA-Induced Tumors from RAG2$^{-/-}$ Mice are More Immunogenic than Tumors from WT Mice

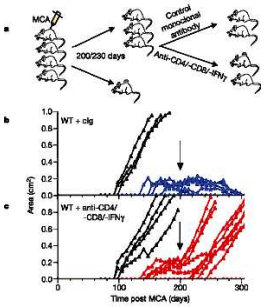


Thus immunity not only controls tumor *quantity* but also effects the *quality* of tumors that develop.

Shankaran et al, Nature 2001

"Equilibrio" (tumori occulti)

Esempio clinico: emergenza di tumori nei riceventi di trapianto di organo come nel caso di melanomi dopo trapianto di rene



Koebel et al., Nature 2007